

З.Р. АЛИМЕТОВА, Ф.В. ВАЛЕЕВА

Казанский государственный медицинский университет

Оценка скорости клубочковой фильтрации во время беременности

Алиметова Зульфия Раисовна

ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии

420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138, тел. 8-9600-49-23-99, e-mail: alzurg@mail.ru

Рассмотрены различные варианты измерения скорости клубочковой фильтрации. Проведено сравнительное исследование доступных методов оценки гломеруллярной фильтрации во время беременности. Сделан вывод, что изменениям клубочковой фильтрации в динамике на фоне беременности соответствует скорость клубочковой фильтрации, измеренная согласно формуле Кокрофта — Голта.

Ключевые слова: беременность, скорость клубочковой фильтрации.

Z.R. ALIMETOVA, F.V. VALEEVA

Kazan State Medical University

Assessment glomerular filtration rate during pregnancy

Different versions of the measurement of glomerular filtration rate were examined. It was lead a comparative study of available methods for assessing glomerular filtration rate during pregnancy. Concluded that changes in glomerular filtration dynamics on the background of pregnancy corresponds to the glomerular filtration rate, measured according to the Cockcroft-Gault.

Keywords: pregnancy, glomerular filtration rate.

Основным параметром, характеризующим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Оценка СКФ во время беременности чрезвычайно важна, т.к. помимо объективного показателя функциональных возможностей почек она является также и маркером различных патологических состояний (прогрессирование гестоза, сердечно-сосудистые осложнения, почечная недостаточность) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8], а в ряде случаев цифры СКФ могут служить абсолютным показанием к прерыванию беременности [9].

СКФ во время физиологической беременности у здоровых женщин заметно увеличивается [10, 11, 12, 13, 14, 15]. В исследованиях, проведенных с использованием инулина и р-аминогиппуруата, выявлено, что изменение СКФ наблюдается уже на 6-й неделе гестации [10, 16], достигая максимальных значений (увеличение на 40-50%) к середине-концу второго триместра, оставаясь затем стабильными или незначительно снижаясь (на 15-20%) лишь после 36-й недели беременности [14, 15, 17].

В настоящее время существуют различные варианты определения СКФ: измерение с применением эндогенных (креатинин) и экзогенных маркеров фильтрации (инулин, 125I-иоталамата, 99mTc-DTPA, Cr-EDTA и др.), расчет по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (креатинин, цистатин С). «Золотым» стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется, не секретируется, не метаболизируется в почках. Однако определение клиренса инулина, так же как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (125I-иоталамата и 99mTc-DTPA), связано с необходимостью поддержания постоянной концентрации этого препарата в крови во время исследования, для чего проводится его внутривенное капельное введение. Это обременительно как для пациента, так и для исследователя, стоит дорого и поэтому труднодоступно в повседневной практике.

Существуют различные формулы для расчета СКФ по уровню эндогенных маркеров. Ввиду доступности и низких затрат

на определение уровня сывороточного креатинина именно данный показатель стал основой для большинства используемых формул. Формулы, использующие пропорциональность между СКФ и отношением рост/креатинин (Шварца, Коунахана), рекомендованы преимущественно в детской практике [9, 18]. Наиболее распространенными формулами для определения СКФ у взрослых являются формулы MDRD и Кокрофта — Голта. Формула MDRD выведена на основании определения почечного клиренса 125I-иоталамата у большой группы пациентов европеоидной и негроидной рас с широким диапазоном заболеваний почек. Формула позволяет оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела. Существуют полный и сокращенный варианты формулы MDRD. Для расчета СКФ по полной (оригинальной) формуле требуется ряд биохимических показателей наряду с сывороточным креатинином. При использовании сокращенной формулы MDRD необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень креатинина сыворотки. Результаты, полученные при применении обеих формул, сопоставимы [2, 19]. Формула Кокрофта — Голта была разработана для оценки клиренса креатинина, а не для СКФ [2, 3, 20].

Формула разработана на группе мужчин, для женщин предложен корректирующий коэффициент. Формулы Кокрофта — Голта и MDRD позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне креатинина [2]. Общим недостатком этих формул является их неточность при нормальных или несколько сниженных значениях СКФ [21]. Тем не менее расчетные формулы не валидированы для применения у беременных [1, 2, 22, 23, 24, 25]. Единственным методом, используемым в настоящее время для оценки гломерулярной фильтрации во время беременности, является проба Реберга — Тареева, предполагающая 24-часовой сбор мочи с оценкой клиренса креатинина [22]. Однако, как постоянно демонстрируется в различных исследованиях, проводимых с участием как взрослых, так и детей, оценка СКФ по определению клиренсу креатинина путем 24-часового (или за другой интервал времени) сбора мочи не более (а зачастую менее) надежна и дает большую ошибку, чем основанные на расчете по креатинину сыворотки формулы [26, 27, 27, 29, 30, 31, 32]. Помимо ошибок сбора мочи объяснением этому могут служить дневные колебания СКФ и колебания экскреции креатинина день ото дня (в отличие от экскреции креатинина его сывороточный уровень имеет более стабильные значения). Во время беременности низкая достоверность данного способа может быть связана также и с физиологическим застоем мочи (до 200–300 мл мочи) в расширенных мочеточниках и почечных лоханках ввиду гормональных изменений и механического сдавления растущей маткой [15], что может искажать объем диуреза даже при его правильном сборе. Таким образом, данный способ обременителен для беременной и недостаточно точен [33].

В последнее время появились данные о возможности использования расчетных методов при определении СКФ у беременных. Так, в исследовании Quadri K. et al. (1994 г.) проведено сравнение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта — Голта, и с использованием 24-часового сбора мочи (проба Реберга — Тареева) у 34 беременных женщин с заболеванием почек. В результате были выявлены сильные корреляции ($r=0.87$) между изучаемыми параметрами. Авторы делают вывод о возможности использования данной формулы при оценке СКФ у беременных [34]. Smith M.C. et al. (2008 г.) провели сравнение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD и СКФ, полученной по измерению клиренса инулина у здоровых беременных, а также у пациенток, чьи беременности были осложнены преэкламсией и заболеванием почек. Результаты исследователей указывают, что во всех ситуациях

СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, существенно занижает значения, полученные с использованием «золотого» стандарта. Данная формула не может быть рекомендована для использования в клинической практике у беременных [25].

Важность оценки фильтрационных способностей почки, а также отсутствие достоверного и доступного измерения СКФ определили следующее наблюдение. Исследовались 27 соматически здоровых женщин в различных триместрах беременности в возрасте от 20 до 32 лет, у которых в процессе обследования были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по СД. Проведение работы одобрено Комитетом по биомедицинской этике ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава». Для анализа данных проводился забор крови и суточной мочи:

- В 1-м триместре на сроке до 12 недель беременности (10 человек)
 - Во 2-м триместре — 22-24 недели (17 чел.)
 - В 3-м триместре — 32-34 недель (14 чел.)

Для оценки гломерулярной фильтрации использовались 4 основных доступных в повседневной практике способа:

1. По клиренсу креатинина в пробе Реберга — Тареева [35]:

$$\text{СКФ}_1 = \frac{\text{КРЕАТИНИН МОЧИ} \times \text{МИНУТНЫЙ ДИУРЕЗ} \times 1,73}{\text{КРЕАТИНИН КРОВИ}} / \text{S}$$

где S (площадь поверхности тела) = вес $^{0.425}$ x рост $^{0.725}$ x 71,84/10000

2. По формуле Кокрофта — Голта [20]:
для женщин (норма 85-130 мл/мин):

$$\text{СКФ}_2 = \frac{88 \times (\text{140-ВОЗРАСТ, ГОДЫ}) \times \text{МАССА ТЕЛА, КГ}}{72 \times \text{КРЕАТИНИН КРОВИ, МКМОЛЬ/Л}}$$

для женщин результат умножают на 0,85

3. По формуле Кокрофта — Голта с приведением к стандартной площади поверхности тела [9] (истинная СКФ):

$$\text{СКФ}_3 = \text{СКФ}_2 \times 1,73/\text{S}$$

4. По формуле MDRD [19]:

$\text{СКФ}_4 = 186 \times (\text{КР СЫВОРОТКИ, МГ/ДЛ})^{-1,154} \times (\text{ВОЗРАСТ, ГОДЫ})^{-0,203}$
для женщин результат умножают на 0,742

Полученные данные подвергли статической обработке при помощи пакета статистических программ Statistica 8. Учитывая, что большинство распределений медико-биологических показателей, особенно показателей в малых выборках, не являются нормальными, для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики: критерий Манна — Уитни (показатель U) для сравнения двух независимых выборок; критерий Крускала — Уоллиса для сравнения нескольких независимых выборок (критерий H); критерий χ^2 — хи-квадрат для сравнения относительных показателей, расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (показатель R). Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p<0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25;75) (где Me — медиана, 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей).

Медианы СКФ, полученные при использовании различных методов, представлены в виде таблицы:

	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
СКФ₁, проба Реберга — Тареева, мл/мин	86,86 (63,47;108,47)	180,58* (155,95; 201,16)	110,32** (93,45; 131,12)
СКФ₂, формула Кокрофта — Голта, мл/мин	117,51 (109,52;132,12)	140,41* (128,85; 166,72)	141,80*** (128,94; 175,17)
СКФ₃, формула Кокрофта — Голта, стандарт. по площади тела мл/мин/1,73 м²	134,05 (113,25; 144,88)	145,00 (140,04; 163,69,28)	150,79 (134,03; 171,94)
СКФ₄, формула MDRD мл/мин/1,73 м²	118,43 (102,40; 137,95)	134,46 (125,14; 141,86)	127,99 (118,60; 138,01)

*различия между 1-м и 2-м триместрами ($p<0,02$)

**различия между 2-м и 3-м триместрами ($p=0,04$)

***различия между 1-м и 3-м триместрами ($p=0,04$)

При оценке СКФ в динамике по мере увеличения срока гестации выявлено нарастание СКФ₁ ко 2-му триместру ($U=17$, $p=0,005$), а в 3-м триместре — снижение СКФ₁ ($U=15$, $p=0,04$), что, возможно, связано с искажением истинного диуреза (и, соответственно, креатинина мочи) на фоне застоя мочи ввиду давления на мочевые пути значительно увеличенной матки.

При анализе значений СКФ₂ также выявлено их увеличение ко 2-му триместру ($U=9$, $p=0,017$), которые далее до конца беременности стабильно оставались на высоких цифрах ($U=8$, $p=0,04$), статистически значимо не снижаясь ($U=33$, $p=0,77$), что соответствует литературным данным, полученным при измерении СКФ с помощью «золотого» стандарта — экскреции инулина [10, 14, 15, 16, 17].

СКФ₃ и СКФ₄ статистически значимо не менялись на протяжении всей беременности ($p>0,05$).

Для анализа различий в значениях СКФ, измеренных предложенными способами, проведено их сравнение внутри каждого триместра. Статистически значимые различия в уровне СКФ, измеренные предложенными способами, в 1-м триместре выявлены лишь между СКФ₁ и СКФ₃ ($p<0,05$), во 2-м триместре — между СКФ₁ и СКФ₃ ($p=0,048$), СКФ₁ и СКФ₄ ($p=0,015$), а также СКФ₃ и СКФ₄ ($p=0,024$). В 3-м триместре различия обнаружены между СКФ₁ и СКФ₂ ($p<0,05$), СКФ₁ и СКФ₃ ($p<0,05$), СКФ₃ и СКФ₄ ($p<0,05$).

При изучении корреляций не было выявлено связи между СКФ₁ и СКФ₂ ни в одном из триместров, что, возможно, объясняется малым числом наблюдений. На протяжении всего срока гестации не обнаружено также корреляции между СКФ₁ и СКФ₃.

($p=0,06$) СКФ₁ и СКФ₄ ($p=0,075$), СКФ₂ и СКФ₄ ($p>0,05$). Сильная прямая связь выявлена между СКФ₃ и СКФ₄ во всех триместрах беременности ($r=0,86$ $p=0,000$), что можно объяснить использованием в конечном итоге одних и тех же данных, а также отсутствием статистически значимых изменений.

Таким образом, изменениям СКФ в динамике на фоне беременности, измеренным «золотым» стандартом в нашем исследовании, соответствует лишь СКФ₂, измеренная согласно формуле Кокрофта — Голта. Снижение СКФ в пробе Реберга — Тареева в 3-м триместре, возможно, объясняется нарушением пассажа мочи на данном этапе гестации. Отсутствие изменений клубочковой фильтрации на протяжении беременности по скорректированной по площади тела формуле Кокрофта — Голта и по формуле MDRD указывает на неприемлемость использования данных расчетов в период гестации.

Актуальность данной проблемы, а также малое число сравнительных наблюдений требуют продолжения изучения возможных и доступных методов оценки гломеруллярной функции на фоне беременности с различной экстрагенитальной сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Гайсин И.Р., Валеева Р.М., Максимов Н.И. Кардиоренальный континуум беременных женщин с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — Т. 15. — № 5. — 2009. — С. 590-597.
- Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска // Кардиология, 2007. — Т. 12. — С. 74-80.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН, 2003. — № 11. — С. 50-55.
- Смирнов А.В., Добронравов А.В., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология, 2005. — Т. 9. — № 3. — С. 7-15.
- Alper A.B., Yi Y., Weber L.S. et al. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients // Am. J. Perinatol., 2007. — 24: 569.
- National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis., 2007. — Vol. 49 (suppl. 2). — P. S1-S180.
- Rabelink T.J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? // Nephrol. Dial. Transplant., 2004. — Vol. 19. — № 1. — P. 23-26.
- Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // Am. J. Kidney Dis., 2000. — Vol. 35. — № 4. — P. 117-131.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М., 2009. — 103 с.
- Chapman A.B. et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy // Am J. Physiol., 1997. — 273:F777.
- Chesley L.C. Hypertensive disorders of pregnancy / New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.
- Conrad K., Lindheimer M.D. Renal and cardiovascular alterations / In: Lindheimer M.D., Roberts J.R., Cunningham F.G. eds. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1999. — P. 263.
- Conrad K.P. Renal changes in pregnancy // Urol. Annu., 1992. — 6. — P. 313.

14. Lindheimer M.D., Katz A.I. Philadelphia: Renal function and disease in pregnancy / Lea & Febiger, 1977.
15. Lindheimer M.D., Katz A.I. Renal physiology and disease in pregnancy. In: Seldin D.W., Giebisch G., eds. // The kidney: physiology and pathophysiology, 3d ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 2597.
16. Chapman A.B. et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early pregnancy // Kidney Int., 1998. — 54:2056.
17. August P., Lindheimer M.D. The Normal and Diseased Kidney in Pregnancy // Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 7-th edition, ed. by R.W. Schrier; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 2129-2135.
18. Сукало А.В., Ткаченко А.К. Методы оценки функций почек у новорожденных // Здравоохран., 1996. — 7: 53.
19. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // Ann. Intern. Med., 1999. — 130. — P. 461-70.
20. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron., 1976. — 16. — P. 31-41.
21. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate // N. Engl. J. Med., 2006. — 354. — P. 2473-83.
22. Michael P. Metz. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate // The Medical Journal of Australia MJA, 2006. — 184 (1). — P. 41.
23. Moe S., Druke T., Cunningham J. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int., 2005. — Vol. 67. — P. 2089-2100.
24. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis., 2007. — Vol. 49 (suppl. 2). — P. S1-S180.
25. Smith M.C., Moran P., Ward M.K., Davison J.M. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — January 2008. — Vol. 115. — № 1. — P. 109-112.
26. Walser M: Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis., 1998. — 32:23-31.
27. Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T.M.: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children // Arch. Dis. Child, 1976. — 51: 875-878.
28. Arant B.S. Jr., Greifer I., Edelmann C.M. Jr., Spitzer A: Effect of chronic salt and water loading on the tubular defects of a child with Fanconi syndrome (cystinosis) // Pediatrics, 1976. — 58: 370-377.
29. Randers E., Erlandsen E.: Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function — A review // Clin. Chem. Lab. Med., 1999. — 37: 389-395.
30. Holliday M.A., Heilborn D., Al-Uzri A., Hidayat J., Uawy R., Conley S.B., Reisch J., Hogg R.J.: Serial measurements of GFR in infants using the continuous iothalamate infusion technique // Kidney Int., 1993. — 43: 893-898.
31. Hellerstein S., Alon U.S., Warady B.A.: Creatinine for estimation of glomerular filtration rate// Pediatr. Nephrol., 1992. — 6: 507-511.
32. Winterborn M.H., Beetham R., White R.R.: Comparison of plasma disappearance and standard clearance techniques for measuring glomerular filtration rate in children with and without vesico-ureteric reflux // Clin. Nephrol., 1977. — 7: 262-270.
33. Cote A.M., Firoz T., Mattman A. et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? // Am. Obstet. Gynecol., 2008. — 199: 625.
34. Quadri K., Bernardini J., Greenberg A. et al. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula // Am. J. Kidney Dis., 1994. — 24. — P. 416-420.
35. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. — Прага: Авиценум, 1975. — 333 с.

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ Вестник *Побуждая* СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННОЕ ИЗДАНИЕ

www.mfvt.ru | mfvt@mfvt.ru

- официальная и нормативная информация
- новости медико-фармацевтического рынка (брифинги, симпозиумы, конференции, выставки).
- научно-практические материалы от ведущих специалистов в области медицины, обзоры конференций, круглых столов, съездов.
- информационные данные от производителей и дистрибутеров. Оптовые и розничные цены на медоборудование, изделия медицинского назначения и медикаменты.

**420012, Казань, ул. Щапова, 26,
корп. Д, офис 200, а/я 142
многоканальный телефон (843) 267-60-96**

ОПЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ — ЗАЛОГ ВАШЕГО УСПЕХА!



ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ